

**ACHADOS COLONOSCÓPICOS
RELACIONADOS AO CÂNCER COLORRETAL
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

OSWALDO WILIAM MARQUES JUNIOR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

**Co-orientadores: Dra. Maria do Socorro Maciel
e Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi**

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Marques Junior, Oswaldo Wiliam

Achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal em mulheres com câncer de mama / Oswaldo Wiliam Marques Junior – São Paulo, 2012.

59p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Oliveira Ferreira

Descritores: 1. CÂNCER DE MAMA. 2. CÂNCER COLORRETAL. 3. ADENOMAS COLORRETAIS. 4. ADENOMAS AVANÇADOS COLORRETAIS. 5. COLONOSCOPIA.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado

Aos meus queridos pais, Oswaldo e Maria José, pelo incondicional amor e apoio para proporcionar-me a melhor educação possível.

À minha esposa e companheira- Louise- meu eterno amor, pelo seu constante incentivo, pelo seu carinho e cuidados com nossa família.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Fábio de Oliveira Ferreira, pelo exemplo de caráter e dedicação à medicina e à ciência. Pela disponibilidade, generosidade, paciência e grande apoio necessário a concretização deste trabalho.

Aos meus co-orientadores Dra. Maria do Socorro Maciel e Prof. Dr. Benedito Mauro Rossi, pelo exemplo de academicismo científico.

Ao Dr. Marcelo Averbach pela amizade e oportunidades que vem me proporcionando durante esses bons anos de convivência. Exemplo de profissionalismo e força de trabalho combinados aos cuidados com a família.

Ao Dr. Wilson Toshihiko Nakagawa pelos ensinamentos em colonoscopia e esforço pessoal em manter um arquivo dos laudos das colonoscopias.

À Dra. Erika Maria Monteiro dos Santos pela análise estatística e competência no exercício da profissão

À equipe da biblioteca Suely Francisco, Francyne P. Gomes de Lima, Rosinéia Aguiar Carneiro e Priscila Melo Vieira pelo acolhimento amigável e eficiência nas orientações.

As funcionárias da pós-graduação Vanusa Barros Rodrigues, Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari e Luciana Costa Pitombeira Castelano pelo suporte necessário e cordialidade.

RESUMO

Marques Junior OW. **Achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal em mulheres com câncer de mama.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Alguns estudos sugerem que mulheres com câncer de mama (CAM) apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR). As diretrizes atuais para o rastreamento de CCR não consideram pacientes com diagnóstico de câncer de mama no grupo de risco aumentado. **Objetivos:** Avaliar os achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal (adenomas, adenomas avançados e adenocarcinomas) em pacientes com câncer de mama e analisar a necessidade de início mais precoce da colonoscopia de rastreamento neste grupo de pacientes. **Casuística e Métodos:** Estudo clínico observacional retrospectivo de achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal em pacientes operadas de câncer de mama (fev. 2004 – mar. 2011). Um total de 1091 pacientes com câncer de mama realizaram colonoscopia no período analisado, sendo 619 com finalidade de rastreamento (Grupo CAM rastreamento), 472 por queixa intestinal (Grupo CAM não rastreamento). O grupo controle foi constituído por 327 mulheres sem câncer de mama que realizaram colonoscopia de rastreamento no período de estudo (Grupo controle rastreamento). **Resultados:** Foram identificados 121 (11%) adenomas, 68 (6,2%) adenomas avançados, e 21 (1,9%) adenocarcinomas colorretais entre as pacientes com CAM (mediana de idade: 58; 24-91). A frequência de pacientes com achados de interesse foi maior no grupo cuja indicação do exame foi a partir de queixa clínica (grupo CAM não rastreamento) (20,7% vs. 14,7%; $p=0,01$). Nos grupos cujo exame foi realizado com finalidade de rastreamento, a frequência de pacientes com achados positivos foi maior no grupo com câncer de mama quando comparado ao grupo controle (14,7% vs. 9,2%; $p=0,018$), resultado mantido

no grupo com idade ≥ 50 anos (16% vs. 10,7%; $p=0,043$), porém não observado no grupo com idade < 50 anos (6,9% vs. 1,8%; $p=0,24$). A frequência de adenomas avançados também foi maior nas pacientes do grupo CAM rastreamento quando comparado ao grupo controle (4,0% vs. 1,5%; $p=0,049$), assim como o número de achados positivos por pacientes (2,5% vs. 0,6%; $p=0,028$). **Conclusão:** Achados colonoscópicos relacionados ao risco de câncer colorretal são frequentes em pacientes com câncer de mama. Considerando-se a indicação de colonoscopia de rastreamento, o número de pacientes com achados colonoscópicos de interesse (adenomas, adenomas avançados e adenocarcinomas) foi maior entre as portadoras de câncer de mama, sendo o número de achados colonoscópicos por paciente, também superior neste grupo. Estes achados corroboram com a ideia de que pacientes com câncer de mama constituem um grupo de maior risco para achados colonoscópicos relacionados ao risco de câncer colorretal, informação que pode contribuir para a estruturação de programas de rastreamento. Estudos prospectivos controlados com casuísticas maiores incluindo pacientes com câncer de mama em idade inferior a 50 anos poderão esclarecer a real necessidade início mais precoce do rastreamento neste grupo.

SUMMARY

Marques Junior OW. [**Colonoscopies findings related to colorectal cancer in women with breast cancer**] São Paulo, 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Some studies suggest that women with breast cancer (CAM) are at increased risk for developing colorectal cancer (CRC). The current guidelines for screening for CCR do not consider patients with a diagnosis of breast cancer in the group of increased risk. **Objectives:** To evaluate the colonoscopy findings related to colorectal cancer (adenomas, advanced adenomas and adenocarcinomas) in patients with breast cancer. To evaluate the indication of screening colonoscopy in this group of women and evaluate the necessity of early initial of the screening colonoscopy in women with breast cancer. **Patients and Methods:** A retrospective observational clinical colonoscopic findings related to colorectal cancer in operated breast cancer women (February 2004 and March 2011). A total of 1091 operated breast cancer patients underwent colonoscopy during the period analyzed, and 619 with the purpose of screening (CAM screening group), 472 per complaint presupposed bowel disease (CAM not screening Group). The control group consisted of 327 patients without CAM who underwent screening colonoscopy during the study period. **Results:** We identified 121 (11%) adenomas, 68 (6.2%) advanced adenomas, and 21 (1.9%) colorectal carcinomas from patients with CAM (median age: 58, 24-91). The frequency of patients with findings of interest was highest in the group whose indication for examination was clinic signs or clinic complaints (CAM not screening group) (20.7% vs. 14.7%, $p=0.01$). In groups whose examination was performed with the purpose of screening the frequency of patients with positive findings was higher in patients with breast cancer when compared to controls (14.7% vs. 9.2%, $p=0.018$), this result was maintained in the group aged ≥ 50 years (16% vs. 10.7%, $p=0.043$) but not observed in the group

aged < 50 years (6.9% vs. 1.8%, $p=0.24$). The frequency of advanced adenomas was higher in CAM screening group when compared to controls (4.0% vs. 1.5%, $p=0.049$), as well as the number of positive findings per patient (2.5% vs. 0.6%, $p=0.028$). **Conclusion:** Colonoscopy findings related to risk of colorectal cancer are common in patients with breast cancer. Considering the indication for colonoscopy screening, the number of patients with colonoscopy findings of interest (adenomas, advanced adenomas and adenocarcinomas) was higher among women with breast cancer, and the number of colonoscopies findings per patient was also higher in this group. These findings corroborate the idea that breast cancer patients constitute a group at higher risk for colonoscopy findings related to risk of colorectal cancer, information that can contribute to the development of screening programs. Prospective controlled studies with larger series including patients with breast cancer below the age of 50 years may explain the real need for earlier initiation of screening in this group.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Prevalência de pacientes com achados positivos nas colonoscopias do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento distribuídos por faixa etária..... 34
- Figura 2** Prevalência de pacientes com achados de adenoma avançado nas colonoscopias do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento distribuídos por faixa etária..... 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência de variáveis demográficas e clínicas em pacientes com câncer de mama submetidos à colonoscopia.....	23
Tabela 2	Frequência de variáveis demográficas e clínicas em pacientes com câncer de mama submetidas à colonoscopias.....	26
Tabela 3	Frequência de pacientes com câncer de mama com achados colonoscópicos e histopatológicos submetidos à colonoscopia de rastreamento e não rastreamento.....	27
Tabela 4	Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e no grupo CAM não rastreamento segundo a divisão por faixa de idade.....	28
Tabela 5	Frequência das variáveis demográficas e clínicas nos grupos CAM rastreamento e grupo controle rastreamento...	30
Tabela 6	Frequência de pacientes com achados colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.....	31
Tabela 7	Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.....	31
Tabela 8	Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento segundo a divisão por faixa etária.....	32

Tabela 9	Análise de pacientes com achados de adenomas avançados nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento segundo a divisão por faixa etária.....	34
Tabela 10	Frequência de número de achados positivos por pacientes nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.....	36
Tabela 11	Frequência de número de achados positivos por pacientes nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>
ATM	<i>Ataxia telangectadia mutated</i>
Bcl-2	<i>B cell lymphoma 2</i>
BRCA1	<i>Breast cancer type 1</i>
CAM	<i>Câncer de mama</i>
CASP8	<i>Caspase 8</i>
CCR	<i>Câncer colorretal</i>
CHEK2	<i>Cell cycle checkpoint kinase 2</i>
FAP	<i>Familial adenomatous polyposis</i>
HNPCC	<i>Hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i>
Ki-67	<i>Antigen Ki-67</i>
LKB1/STK11	<i>Liver kinase B1/Serine threonine kinase 11</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
p53	<i>Tumor protein 53</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
SG	<i>Sobrevida global</i>
TGFB1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
TNM	<i>T= tumor, N= linfonodo, M= metástase</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	16
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
3.1	Critérios de inclusão	17
3.2	Critérios de exclusão	18
3.3	Critérios de avaliação das variáveis estudadas e caracterização da amostra	18
3.4	Aspectos relacionados à colonoscopia.....	21
3.5	Aspectos relacionados ao exame histopatológico	22
3.6	Análise estatística.....	24
3.7	Aspectos éticos	24
4	RESULTADOS.....	25
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÃO	48
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

ANEXOS

Anexo 1 Diretrizes para detecção de adenomas e do câncer colorretal

Anexo 2 Contra-indicações do exame de colonoscopia

Anexo 3 Ficha de registro de colonoscopia em pacientes com CAM

Anexo 4 Carta de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa

Anexo 5 Estadiamento do Câncer de Mama

Anexo 6 Estadiamento do Câncer Colorretal

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama e o câncer colorretal ocupam as primeiras posições entre as neoplasias malignas mais comuns nos países desenvolvidos. Múltiplos estudos têm sugerido similaridades na carcinogênese de ambos tumores (TOMA et al. 1987; MCCREDIE et al. 1997; KMET et al. 2003; KAN et al. 2006; SJÖBLOM et al. 2006; WOOD et al. 2007; KHALIL e CECCARELLI 2009).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para o ano de 2012, 52.680 casos novos de câncer de mama, correspondendo a 52 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100 mil) (Ministério da Saúde 2011).

Nos Estados Unidos da América, excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama continua sendo a malignidade mais comumente diagnosticada entre as mulheres. A estimativa para o ano de 2012 será de 226.870 casos novos de câncer de mama e 39.510 mortes pela doença. Pelas estimativas da ACS para o ano de 2012, o câncer de mama é a segunda causa de morte por câncer em mulheres americanas, superado apenas pelo câncer de pulmão (American Cancer Society- ACS 2012).

Quanto ao câncer colorretal nos Estados Unidos da América, a estimativa de diagnóstico, segundo dados da ACS para 2012, é de cerca de 70 mil casos novos e 25 mil mortes pela doença, sendo considerado o terceiro tipo de malignidade diagnosticada e a terceira causa de morte por câncer entre as mulheres.

No Brasil, entre as mulheres, o número de casos novos de câncer de cólon e reto estimado para o ano de 2012 é de 15.960 casos. Esse valor corresponde a um risco de 16 casos a cada 100 mil mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto foi o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (23/100 mil) e Sul (20/100 mil), o terceiro mais frequente nas regiões Centro-Oeste (15/100 mil) e Nordeste (7/100 mil) e o sexto na região Norte (5/100 mil) (Ministério da Saúde 2011).

Avanços diagnósticos e terapêuticos contínuos propiciaram a melhora progressiva das taxas de sobrevida dos portadores de câncer colorretal e de mama. A maior longevidade, conseqüentemente, levou a um aumento da probabilidade de uma segunda neoplasia em outro sítio primário (EVANS et al. 2002; LEVI et al. 2003).

Entre as mulheres, a probabilidade de aparecimento de um câncer durante a vida é de aproximadamente 38%, sendo o câncer de mama responsável por 26% dos casos novos e o câncer colorretal por 10% (DENLINGER e WEINBERG 2009).

KHALIL e CECCARELLI (2009), demonstraram risco aumentado de 10 a 20% de um segundo câncer primário em mulheres na Europa e nos Estados Unidos.

Billroth (1889), citado por AGARWAL et al. (1986, p.307) foi o primeiro a descrever a existência de neoplasia primárias múltiplas, sendo definidas como dois ou mais cânceres no mesmo órgão ou em órgãos de um mesmo paciente.

PAPAPOLYCHRONIADIS et al. (2004) definiram tumor sincrônico como o 2º tumor primário diagnosticado até 6 meses do diagnóstico do primeiro tumor; e tumor metacrônico, aquele diagnosticado após 6 meses do diagnóstico do tumor inicial. Cada tumor deve ter um perfil definido de malignidade, podendo ser distintamente separados em caso de neoplasia primária múltipla no mesmo órgão, e claramente não ter origem metastática em outro órgão (UENO et al. 2003).

Os cânceres de mama e colorretal, além de estarem entre os tipos de mais comuns, são também os dois sítios mais freqüentes para tumores primários metacrônicos e sincrônicos (PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004; AHMED et al. 2006).

A identificação de fatores de risco para o câncer de mama e colorretal têm sido descritos na literatura. Sedentarismo, obesidade, diabetes tipo 2, uma dieta rica em gordura e consumo de álcool, são fatores de risco compartilhados entre os dois tumores (XUE e MICHELS 2007; GIOVANNUCCI 2007; SCARLES e NIGHTINGALE 2008). A exposição a agentes carcinogênicos, predisposição genética, quimioterapia, radioterapia, deficiência imunológica, entre outros, são algumas razões hoje conhecidas e descritas em estudos que contribuem para ocorrência deste fenômeno

(SCHENKER et al. 1984; VALAGUSSA et al. 1987; EVANS et al. 2002; RUBINO et al. 2003).

Alguns estudos sugerem que uma dieta contendo alto teor calórico, rica em gordura animal, proteínas, carboidratos refinados e pobre em fibras, associada a pouca atividade física, refletem a ocorrência de uma menarca precoce e obesidade, ambos associados a um aumento do risco para CAM e CCR (AGARWAL et al. 1986; STOLL 1998; GIOVANNUCCI 2007; XUE e MICHELS 2007). Os mecanismos biológicos envolvidos na associação da dieta com carcinogênese mamária e colônica ainda não estão claramente definidos. No CAM o mecanismo mais aceito está baseada na hipótese do estrogênio. Estudos mostram que mulheres pós menopausadas, o risco de CAM é maior nas mulheres obesas. Após a menopausa, a obesidade está associada a um aumento no nível de estrogênio circulante (XUE e MICHELS 2007).

No CCR, uma alta ingestão de gorduras está relacionada a um aumento na concentração de ácidos biliares no intestino, aumento na produção de substâncias hormonais, inflamatórias e a um aumento de bactérias colônicas que convertem ácidos biliares em agentes carcinogênicos aumentando o risco para adenomas e o câncer colorretal (STOLL 1998; SEDJO et al. 2007).

Já o diabetes tipo 2 é caracterizado pela presença de hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina, condição essa indutora de alterações em vários sistemas hormonais, incluindo não somente a insulina mas também o fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1), estrogênio e

outras citocinas que afetam o risco de câncer. O sinergismo entre o IGF-1 e estrogênio promoveriam a carcinogênese mamária, além de estimular atividade proliferativa das células colônicas através da ligação com seu receptor, promovendo a carcinogênese colônica. (GIOVANNUCCI 2007; XUE e MICHELS 2007).

A relação entre o tabagismo, o CAM e o CCR é controversa e não há estudos, até o momento, que possam elucidar essa questão. A associação com consumo de álcool e uma dieta pobre em nutrientes de muitos tabagistas exerce um grande efeito no potencial carcinogênico dos dois tumores (SCARLES e NIGHTINGALE 2008).

WOOD et al. (2007), evidenciaram que os modelos de carcinogênese de mama e colorretal são semelhantes: ambos os tumores são decorrentes de pequenas mutações variáveis em genes de baixa penetrância e a maioria dos genes implicados na carcinogênese dos dois tumores estão envolvidas no reparo do DNA.

No câncer de mama esporádico, os mecanismos epigenéticos inativam vários genes de reparo do DNA como BRCA1, ATM, CHECK-2 e p53. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 parecem levar a um maior risco para câncer de ovário, porém ainda não está claro se mutações nesses genes aumentam o risco para câncer colorretal (EASTON et al. 2007).

NIELL et al. (2004), em estudo caso controle com 1422 pacientes com câncer colorretal não observaram aumento do risco de CCR em portadores de mutação para BRCA1 e BRCA2. História familiar positiva para câncer de mama em parentes do sexo feminino não foi associado a um maior risco

para a doença (RR=1,24; 95%IC=0,68 a 2,26). Conclusão essa corroborada por THOMPSON et al. (2002) que também não mostrou risco maior de câncer colorretal para as pacientes com mutação BRCA1. Um risco reduzido para câncer de reto foi encontrado nos portadores da mutação (RR=0,23; 95%IC=0,09 a 0,59; $p<0,001$).

SUCHY et al. (2010), também em estudo caso controle com 2398 pacientes com câncer colorretal encontraram diferença estatisticamente significativa na idade de diagnóstico do câncer colorretal. Os pacientes portadores da mutação BRCA1 apresentaram diagnóstico do câncer colorretal em média 7 anos antes dos não portadores da mutação (57 anos vs. 64 anos, $p=0,05$).

Além do BRCA1 e BRCA2, outras mutações em genes supressores de tumores de alto risco estão associadas com síndromes familiares raras, como p53 relacionado à síndrome de Li-Fraumeni, onde existe aumento no risco de câncer de mama; PTEN associado a síndrome de Cowden (CS), que leva a um risco de três a quatro vezes maior para câncer de mama; LKB1/STK11 associado a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), aumentando o risco tanto para o câncer de mama como o colorretal, além de outros genes de baixo a moderado risco como: CHECK-2, TGFB1, CASP8 e ATM (OLDENBURG et al. 2007).

No câncer colorretal a fração dos casos esporádicos atribuídos a genes de alta penetrância também é relativamente modesta, sendo maior para os genes de baixa penetrância. Essa opinião é corroborada pelo fato da síndrome de Lynch ou HNPCC (câncer colorretal hereditário não polipóide) e

polipose adenomatosa familiar (FAP) que envolve respectivamente os genes MSH1, MSH2, MSH6, PMS1 para HNPCC e gene APC para FAP, serem responsáveis por 1 a 7% dos casos de câncer colorretal (DE LA CHAPELLE 2004; OLIVEIRA FERREIRA et al. 2004).

Assim, apesar dos polimorfismos de genes de baixa penetrância explicarem muitos casos de câncer de mama e colorretais esporádicos, alguns estudos têm tentado identificar novos polimorfismos envolvidos na carcinogênese dos dois tumores e novas vias moleculares que possam proporcionar uma melhora no diagnóstico e tratamento (EASTON et al. 2007; PHAROAH et al. 2007; ROKAVEC et al. 2007; HOULSTON et al. 2008).

Na procura de genes candidatos a câncer (*CAN genes*), SJÖBLOM et al. (2006), encontrou 189 genes com excesso de mutação em câncer de mama e colorretal e concluíram que a sequência de mutações em câncer de mama e colorretal é maior do que se suspeitava. Houve identificação de um número relativamente grande de *CAN genes* não caracterizados previamente.

Foi identificado um locus de suscetibilidade no cromossomo 8q24 em comum entre o câncer de mama e o colorretal (ZANKE et al. 2007; FLETCHER et al. 2008).

O CHEK2 (*cell cycle checkpoint kinase 2*) é outro gene de suscetibilidade comum para os dois tumores, localizado no braço longo do cromossomo 22, é um dos principais mediadores da resposta ao dano do DNA. Mutações germinativas no CHEK2 estão associadas a síndromes

hereditárias de predisposição ao câncer, e também foram observadas mutações somáticas em diversos tumores (VAHTERISTO et al. 2002). Uma variante protéica truncada de CHEK2, denominada 1100 delC, está associada a um maior risco de câncer de mama e colorretal hereditário (MEIJERS-HEIJBOER et al. 2003; ISINGER et al. 2006; NASEEM et al. 2006).

A expressão da proteína Ki-67 e da proteína Bcl-2 tem sido frequentemente utilizada como marcador biomolecular respectivamente para: avaliação de proliferação celular e apoptose (KIKUCHI et al. 1997). Além disso, uma maior expressão da proteína Ki-67 tem sido associada a uma maior agressividade da neoplasia (AKEDO et al. 2001).

BOSARI et al. (1995), demonstraram que a mucosa colorretal de pacientes que tiveram lesões pré-malignas e malignas expressavam positivamente Bcl-2; entretanto, a maioria dos carcinomas não. Isso sugeriu que a Bcl-2 tem papel no processo tumoral provavelmente em fases iniciais da sequencia adenoma-carcinoma.

DE SOUSA-JÚNIOR et al. (2010), encontraram uma maior atividade proliferativa mediada pela proteína Ki-67 e maior expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2 nos pólipos adenomatosos identificados em pacientes com câncer de mama.

O risco de um segundo tumor primário na população com história de câncer varia de 1,14 a 2,2, sendo maior em mulheres jovens (KHALIL e CECCARELLI 2009). Mulheres com uma história pessoal de câncer têm de duas a seis vezes maior risco para a doença quando comparadas às

mulheres sem uma história pessoal de malignidade (TRENTHAM-DIETZ et al. 2007).

Segundo DENLINGER e WEINBERG (2009), aproximadamente 8 a 10% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentarão um segundo tumor primário em outro sítio durante a vida.

Alguns estudos demonstraram que mulheres com câncer de mama apresentam um risco de desenvolver câncer colorretal 1,2 a 2,5 vezes maior que a população em geral, sendo que este último poderia manifestar-se vários anos após o diagnóstico do câncer de mama, porém, algumas vezes, poderia precedê-lo (SCHENKER et al. 1984; AGARWAL et al. 1986; ROZEN et al. 1986; NEWSCHAFER et al. 2001; KMET et al. 2003).

RAYMOND e HOGUE (2006) analisaram 335.191 mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário entre 1973 e 2000 e observaram que aproximadamente 40 mil mulheres desenvolveram um segundo câncer mais de cinco anos após o diagnóstico de câncer de mama, com um tempo mediano de diagnóstico de 6,2 anos, com mama e cólon entre os segundos sítios primários mais frequentes. O risco de uma segunda malignidade foi inversamente proporcional à idade; mulheres com menos de 29 anos de idade apresentaram uma incidência maior de segundo primário.

KHALIL e CECCARELLI (2009) observaram o risco de desenvolvimento de um segundo primário em 21(18,5%) das 114 mulheres tratadas de câncer de mama. A mama foi o segundo sítio primário mais frequente, seguido de câncer colorretal, que apresentou uma incidência maior do que a reportada na literatura (5% vs. 0,66-1%). A mediana de idade

do diagnóstico do primeiro primário foi de 61 anos e todas as segundas neoplasias foram diagnosticadas nos primeiros 5 anos após o primeiro diagnóstico.

KMET et al. (2003) observaram que entre 14.900 pacientes com câncer de mama, 160 desenvolveram câncer colorretal como segundo primário. A maior incidência deste segundo tumor foi associada à história familiar positiva de câncer de mama (apenas parentes de primeiro grau) e histologia lobular para câncer de mama. Esses achados corroboram com dados de outros dois estudos que forneceram informações sobre grupos específicos de pacientes com câncer de mama associados com maior risco de câncer colorretal subsequente (TRENTHAM-DIETZ et al. 2007; DENLINGER e WEINBERG 2009).

No estudo caso controle de BREMOND et al. (1984) demonstrou-se que pacientes mastectomizadas apresentavam um risco maior para o desenvolvimento de adenomas colorretais (10,3%), em comparação aos controles (4,1%) ($P=0,02$). No estudo de JOUIN et al. (1989), a incidência de adenomas foi maior no grupo das pacientes operadas por câncer de mama (14,2%) em comparação ao grupo controle (4,7%) ($P<0,01$). Entretanto, outros autores evidenciaram resultados conflitantes, como os de SRINIVASAN et al. (2005), que analisaram 17.417 pacientes com câncer de mama e não constataram aumento de risco para câncer colorretal. MURRAY et al. (1992), em estudo caso controle com 128 mulheres com câncer de mama e 284 controles, não observaram associação entre a incidência de pólipos adenomatosos colorretais e história prévia de câncer de mama.

Estudos epidemiológicos mostraram uma correlação significativa entre a taxa de incidência para câncer de mama e colorretal em diferentes países, sendo maior na América do Norte, Europa Ocidental e Austrália, e menor na Europa Oriental, Japão e países em desenvolvimento (MCCREDIE et al. 1997; PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004; WINN 2005; KAN et al. 2006; PORTER 2008).

ZAPATA et al. (2009), analisaram os dados de 99 pacientes registradas no Hospital AC Camargo (São Paulo, Brasil), portadoras de tumores de mama e colorretal (idade mediana= 58; 31-94) onde 86 desenvolveram tumores metacrônicos e 13 tumores sincrônicos. O principal tipo histológico para câncer de mama foi o carcinoma ductal invasor. O câncer de mama foi o tumor primário mais frequentemente diagnosticado como primeira neoplasia. O intervalo mediano de tempo para a ocorrência do primário colorretal, após o diagnóstico do tumor de mama (n=62; 62,6%), foi de 6 anos. Quando o primeiro diagnóstico foi de câncer colorretal (n=24; 24,2%), o intervalo mediano para o diagnóstico de câncer de mama foi de 3,5 anos. As pacientes portadoras de tumores sincrônicos apresentaram pior prognóstico em relação às portadoras de tumores metacrônicos [sobrevivência global (SG) 5 anos: 87,1% *versus* 42,2%; SG 10 anos: 69,6% *versus* 21,1%; p= 0,001]; seguimento mediano de 93,7 meses. Os conhecimentos obtidos com esse estudo nos colocaram frente à idéia de avaliar a estruturação de programas de rastreamento que impliquem na vigilância de câncer de mama e câncer colorretal em pacientes que tiveram diagnóstico de uma das neoplasias.

OCHSENKÜHN et al. (2005), em estudo caso controle com 188 mulheres com câncer de mama, encontraram uma maior frequência de adenoma colorretais no grupo com câncer de mama em comparação ao grupo controle (14,9% vs. 9,3%, OR 1,7, IC95% 1.0 a 2,9, $p=0,047$). Os autores observaram que o aumento resultou principalmente do aumento da prevalência no grupo entre 65 e 85 anos (31% vs.10%, OR 3,8, IC95% 1,6 a 9,3, $p=0,004$).

SANCHEZ-METE et al. (2011), em estudo caso controle com 175 pacientes com câncer de mama e 201 pacientes controles encontraram uma prevalência significativamente maior de adenomas no grupo de paciente com câncer de mama (18,3% vs.8,4%, $p=0,029$). Encontraram também 2,8% (5/32) de CCR no grupo câncer de mama e nenhum no controle.

A importância do diagnóstico precoce do câncer colorretal, um dos objetivos do rastreamento, pode ser indiretamente avaliada através da análise das taxas de sobrevida em 5 anos, segundo o momento de diagnóstico, variando de 90% na doença confinada à parede intestinal, a 10% quando o diagnóstico é feito em fase de doença metastática *National Cancer Institute* (NCI 2007). Apesar do conhecimento da importância do diagnóstico precoce, aproximadamente 85% dos casos ainda são diagnosticados em estágio avançado (AVERBACH e BORGES 2005). Uma série de publicações contendo as diretrizes propostas para o rastreamento dos cânceres mais incidentes, incluindo o câncer colorretal, baseadas em evidência científica, são periodicamente atualizadas e têm funcionado como

guias de orientação para o manejo clínico (LEVIN et al. 2008; U.S. Preventive Services Task Force 2008; SMITH et al. 2009).

Conceitualmente, o rastreamento (“screening”) é definido como a investigação de pessoas assintomáticas a fim de classificá-las em alta ou baixa probabilidade de desenvolver uma determinada doença (MORRISON 1998). O objetivo básico de uma estratégia de rastreamento é a detecção de doença em fase passível de tratamento (RIMER et al. 1997). Esse objetivo é mais facilmente atingido quando há um intervalo de tempo longo entre a detecção da doença e o início do aparecimento dos sintomas (fase pré-clínica) (GOULART et al. 2005). A intenção do rastreamento é reduzir a morbidade e a mortalidade atribuídas à doença (MORRISON 1998).

Estrategicamente, em relação ao risco de desenvolver o câncer colorretal, os indivíduos são divididos em duas populações: médio risco (risco de desenvolver câncer colorretal na média da população geral) e alto risco (geralmente associados a fatores genéticos ou doença inflamatória intestinal crônica) (HAMILTON 1985; EKBOM et al. 1990; FUCHS et al. 1994; GOULART et al. 2005).

A população de médio risco é composta por indivíduos assintomáticos, sem diferenciação entre os gêneros, com idade igual ou superior a 50 anos, sem fatores de risco adicionais. Aproximadamente 75% dos casos novos de câncer colorretal ocorrem em pessoas sem fatores predisponentes conhecidos (BURT et al. 1990).

Para fins de orientação, a população de alto risco é dividida em duas categorias: risco aumentado e alto risco. Na primeira condição, estão

incluídos indivíduos com as seguintes características: (1) antecedente de pólipos; (2) antecedente de ressecção cirúrgica de intenção curativa para tratamento de câncer colorretal; e (3) indivíduos com história familiar de câncer colorretal ou adenomas. Na categoria de alto risco, os critérios são: (1) indivíduos sob risco significativamente elevado em função de história de doença inflamatória intestinal de longa duração; e (2) indivíduos sob risco significativamente elevado em função da presença ou suspeita de síndromes hereditárias (Síndrome de Lynch e Polipose Adenomatosa Familiar) (SMITH et al. 2009).

A importância da definição de populações de risco é nortear a idade de início da investigação e definir a periodicidade da observação nos indivíduos rastreados. O ideal é que os fatores de risco sejam determinados precocemente, de preferência antes dos 50 anos de idade, que é a idade sugerida para o início do rastreamento em indivíduos sem risco aumentado. Essa medida permite programar a estratégia mais eficiente de rastreamento em função da probabilidade de desenvolver a doença (WINAWER et al. 1997; 2003).

Priorizar o rastreamento com o objetivo de prevenir o câncer colorretal implica buscar a identificação de lesões precursoras, o que talvez justifique uma tendência a favor da colonoscopia em detrimento dos demais métodos. A colonoscopia é o método cuja utilização tem aumentado progressivamente em comparação aos demais (IMPERIALE et al. 2004).

O rastreamento na população de médio risco deve começar aos 50 anos (SMITH et al. 2008; 2009). As publicações de consenso recomendam

estratégias mais intensivas para as categorias de risco aumentado e alto risco (SMITH et al. 2001; WINAWER et al. 2003; REX et al. 2006; LEVIN et al. 2008; SMITH et al. 2008; SMITH et al. 2009). Para esses indivíduos, vigilância intensiva geralmente significa a recomendação específica para realização de colonoscopia, com início em idade precoce e controles em intervalos mais curtos; porém, não há referência nos consensos de rastreamento do câncer colorretal o grupo de pacientes com câncer de mama. (Anexo 1).

As diretrizes atuais utilizadas na confecção de programas de rastreamento através de colonoscopia têm por objetivos fundamentais, não apenas a realização de diagnóstico precoce com vistas a diminuir a mortalidade por câncer colorretal, mas também a identificação de adenomas, cuja remoção tem por consequência a diminuição de incidência do câncer colorretal. Pacientes com diagnóstico de câncer de mama não são consideradas nas categorias de risco aumentado ou alto risco e para fins de rastreamento de câncer colorretal, estão incluídas na população de médio risco, tendo portanto o rastreamento recomendado a partir dos 50 anos. Diante dos dados expostos, a hipótese a ser testada é de que esse grupo de indivíduos apresenta maior risco de desenvolvimento de pólipos e câncer colorretal quando comparada à população de médio risco e que por esta razão o rastreamento deveria ter início mais precocemente, como ocorre nas categorias de risco aumentado e alto risco.

2 OBJETIVOS

- Avaliar os achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal (adenomas, adenomas avançados e adenocarcinomas) em mulheres com diagnóstico de câncer de mama;
- Avaliar a indicação de colonoscopia de rastreamento e de investigação de queixas intestinais em mulheres com câncer de mama;
- Comparar os achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal em mulheres com câncer de mama e um grupo controle de mulheres sem câncer de mama;
- Discutir a necessidade de mudança de início da colonoscopia de rastreamento em mulheres com câncer de mama.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico retrospectivo de colonoscopia em pacientes do sexo feminino operadas de câncer de mama e que realizaram o exame colonoscópico de fevereiro de 2004 a março de 2011. Neste período, foram coletados dados através de revisão de fichas dos exames colonoscópicos seguidos dos prontuários das pacientes. Foi selecionado apenas o primeiro exame colonoscópico de pacientes operadas por câncer de mama segundo os critérios de elegibilidade para o estudo.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres operadas de câncer de mama invasivo e/ou “in-situ”
- Idade ≥ 18 anos;
- Término de tratamento estabelecido (exceto tratamento hormonal);
- Colonoscopia completa com preparo de cólon adequado realizadas entre fevereiro de 2004 a março de 2011;
- Indicação de colonoscopia com finalidade de rastreamento e/ou devido a sinais e sintomas de provável origem colorretal.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Contraindicação para realização do exame de colonoscopia. (Anexo 2);
- Pacientes previamente operadas de câncer colorretal
- História familiar típica para síndromes hereditárias relacionadas a câncer de mama (Síndrome hereditária mama-cólon) e/ou câncer colorretal (FAP e HNPCC)
- Diagnóstico prévio de doença inflamatória intestinal.

3.3 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram coletados dados clínicos, demográficos e anatomopatológicos relacionados ao câncer de mama e aos achados de colonoscopia, os quais foram transcritos para ficha padronizada. (Anexo 3)

Foram selecionadas 1091 mulheres que realizaram colonoscopia no Serviço de Colonoscopia do Departamento de Endoscopia do Hospital A.C. Camargo.

Os resultados referentes às variáveis clínicas estão listados na Tabela 1.

As variáveis estudadas foram:

- Idade: a idade utilizada para as avaliações foi a da data do exame colonoscópico;

- Subgrupo faixa etária: as pacientes foram divididas em dois grupos, menor que 50 anos e idade maior ou igual a 50 anos. Adotamos esse ponto de corte, pois foi de nosso interesse avaliar os achado colonoscópicos em pacientes com idades inferiores a preconizada para o rastreamento da população de médio risco (composta por indivíduos assintomáticos, sem diferenciação entre os gêneros, com idade igual ou superior a 50 anos, sem fatores de risco adicionais) (HAMILTON 1985; EKBOM et al. 1990; FUCHS et al. 1994; GOULART et al. 2005; SCHOENFELD et al. 2005);
- Antecedente familiar: foram definidos como presença de antecedente familiar (AF) descrição de prontuário que relatavam pelo menos um parente de primeiro grau > 60 anos e/ou segundo grau com câncer. Excluídas pacientes com parentes de 1º. grau com câncer colorretal < 60 anos e/ou com síndromes genéticas familiares típicas relacionadas ao câncer colorretal (CCR) ou câncer de mama (CAM). Os subgrupos avaliados consistiram em: antecedentes de CAM, antecedente de CCR, associação de ambos (CAM e CCR) ou outros cânceres não mama e não colorretal.
- Estadiamento do câncer de mama: para o estadiamento do câncer de mama foram empregados os sistemas TNM propostos pela AJCC (EDGE et al. 2010b).
- Tipo histológico do câncer de mama: Os tipos histológicos considerados para o câncer de mama foram o carcinoma *in situ*, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e outros;

- Indicação do exame colonoscópico: das 1091 pacientes, 619 (56,7%) as fizeram com indicação de rastreamento e 472 (43,3%) devido a sinal e/ou sintoma que sugerisse o risco de patologia colorretal; neste grupo, as indicações dos exames colonoscópicos foram respectivamente: hemorragia digestiva baixa e anemia em 119 (25,2%), alteração de hábito intestinal em 153 (32,4%), dor abdominal 79 (16,7%), antecedente de pólipos colorretal 64 (13,6%) e outras 57 (12,1%) pacientes, constituídos por indicações como fissura anal, hemorróidas, prolápio retal, incontinência fecal e flatulência.

As pacientes operadas com câncer de mama e selecionadas segundo os critérios de inclusão e exclusão - grupo câncer de mama (**grupo CAM**) - foram divididas em dois subgrupos para avaliações separadas. O **grupo CAM rastreamento** foi formado por pacientes operadas com diagnóstico de câncer de mama e que realizaram o exame colonoscópico com indicação de rastreamento; isto é, pacientes com médio risco sem sintomas que motivassem a indicação do exame colonoscópico. O **grupo CAM não rastreamento** foi formado por pacientes operadas com diagnóstico de câncer de mama com algum tipo de sinal e/ou sintoma que motivasse a realização do exame colonoscópico.

Para avaliarmos a indicação de colonoscopia de rastreamento, foi selecionado um grupo controle (**grupo controle rastreamento**) constituído por pacientes sem câncer de mama, nas quais a colonoscopia foi indicada na rotina dos serviços do hospital, a fim de compararmos com o **grupo CAM rastreamento**.

3.4 ASPECTOS RELACIONADOS À COLONOSCOPIA

Os exames colonoscópicos foram realizados por colonoscopistas experientes. Considerou-se a exigência de preparo adequado do cólon e visualização de todos os seguimentos, premissas fundamentais para rastreamento de lesões colorretais (WINAWER et al. 2003; REX et al. 2006). Não foram utilizados métodos de cromoscopia ou magnificação de imagem. Os aparelhos utilizados foram da marca Olympus, modelo CV 150.

As variáveis estudadas foram:

- Número de pólipos e/ou lesão tumoral: Quantidade de achados de pólipos e de lesões tumorais.
- Medida do pólipo adenomatoso e/ou lesão tumoral: Adotamos a medida do pólipo adenomatoso como a medida em centímetro referida no relatório do exame de colonoscopia.
- Localização dos achados colonoscópicos: Classificamos os achados colonoscópicos segundo sua localização em: proximais, quando os achados apresentavam-se proximais ao ângulo esplênico do cólon; e distais, quando os achados eram distais ao ângulo esplênico do cólon.

3.5 ASPECTOS RELACIONADOS AO EXAME HISTOPATOLÓGICO

Como o objetivo do estudo foi avaliar os achados de colonoscopias em pacientes com diagnóstico de câncer de mama, à semelhança do que se faz na rotina de rastreamento da população de médio risco em diferentes centros, optamos por não vincular a avaliação anatomopatológica a um patologista específico.

As variáveis estudadas foram:

- Presença ou não de achado positivo: adotamos o termo “achado positivo” para presença de pólipos adenomatosos e adenocarcinoma;
- Presença ou não de adenoma avançado: utilizamos o termo “adenoma avançado” para designar pólipos $\geq 1\text{cm}$, componente viloso, displasia de alto grau e adenocarcinoma (LEVIN et al. 2008). Foi levado em consideração apenas o achado colonoscópico mais significativo por paciente para análise;
- Número de achados positivos por paciente: o número de ademomas, adenomas avançados e câncer por pacientes.

Tabela 1 - Frequência de variáveis demográficas e clínicas em paciente com câncer de mama submetidos à colonoscopia (Hospital A.C. Camargo – fevereiro de 2004 a março de 2011).

Variáveis			Grupo CAM ^a	
			N	%
Número de pacientes			1091	(100,0)
Idade	Média		58,50	
	DP		10,33	
	Mediana		58,00	
	Mínima		24	
	Máxima		91	
Subgrupo (anos)	Faixa etária	<50	185	(17,0)
		≥50	906	(83,0)
AF^b	Sem AF		809	(74,2)
	Com AF		282	(25,8)
	CAM		111	(10,2)
	CCR		39	(3,6)
	CAM+CCR		32	(2,9)
	Outros CA ^c		100	(9,1)
Estadiamento do CAM^d	0		116	(10,6)
	1		278	(25,5)
	2		276	(25,3)
	3		120	(11,0)
	4		24	(2,2)
	Ignorado		277	(25,4)
Tipo histológico do CAM	CDI		766	(70,2)
	CLI		69	(6,3)
	Outros ^e		14	(1,3)
	Ignorados		242	(22,2)

^a Grupo CAM: Grupo de pacientes com câncer de mama que realizaram colonoscopia.

^b Antecedente familiar: Ao menos um parente de primeiro grau com câncer (excluídos Síndrome genéticas conhecidas)

^c Outros tipos de câncer não mama e/ou colorretal

^d Estadiamento do câncer de mama segundo a AJCC. (EDGE et al. 2010b).

^e Carcinomas tubulares (2), metaplásicos (2), mucinosos (3), medulares (3), filóide (1), papilífero (1), indiferenciado (1) e comedocarcinomas(1).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas nos prontuários foram transcritas para ficha padronizada e digitadas em computador para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. A confecção do banco de dados foi feita em programa “Microsoft EXCEL for Windows”.

Tabelas de frequências simples e percentuais, com cálculo de medidas descritivas como média, desvio-padrão e mediana foram utilizadas para as análises descritivas. As análises estatísticas foram feitas com o auxílio do programa “SPSS versão 20.0 for Windows”. Variáveis numéricas foram comparadas pelo teste-t ou teste de Mann-Whitney, dependendo do seu padrão de distribuição. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A significância estatística foi definida para valores de $p < 0,05$.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, Normas da Boa Prática Clínica e Regulamentos Federais do Brasil a respeito de estudos com seres humanos. Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento pós-informado. Esse projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital A.C. Camargo e aprovado por ela (parecer nº 1446/10 de 27/10/2010 e com correção em 21/06/2011). O pesquisador comprometeu-se em manter sigilo sobre a identificação dos pacientes (Anexo 4)

4 RESULTADOS

Os resultados referentes às variáveis clínicas estão listados na Tabela 2. Das 1091 pacientes com câncer de mama que realizaram colonoscopia, 619 (56,7%) as fizeram com indicação de rastreamento (grupo CAM rastreamento) e 472 (43,3%) devido a sinal ou sintoma que indicasse provável patologia colorretal (grupo CAM não rastreamento).

O tipo histológico mais comum do tumor de mama foi o carcinoma ductal (70,2%). Os estádios clínicos 0, I e II estavam presentes em respectivamente 10,6%, 25,5% e 25,3% das pacientes. Os estádios clínicos III e IV estavam presentes respectivamente em 11,0 e 2,2%.

Antecedente familiar de câncer de mama e câncer colorretal, sem caracterização de síndromes genéticas típicas, estavam presentes respectivamente em 10,2% e 3,6% das pacientes.

As frequências dos achados colonoscópicos estão listados na Tabela 3.

Nas pacientes do grupo câncer de mama foram identificados 121 (11%) adenomas e 68 (6,2%) adenomas avançados, incluindo 21 (1,9%) adenocarcinomas colorretais. Em relação ao estadio clínico dos adenocarcinomas colorretais no grupo câncer de mama, 57,2% apresentavam estádios clínicos III e IV [EC0: 2 (9,5%); ECI: 4 (19,0%); EC II: 3 (14,3%); ECIII: 7 (33,4%) e ECIV: 5 (23,8%)].

Tabela 2 - Frequência de variáveis demográficas e clínicas em pacientes com câncer de mama submetidas à colonoscopia.

Variável	Categoria	Grupo CAM		Grupo CAM rastreamento		Grupo CAM não rastreamento	
		n	%	n	%	n	%
Nº. de pacientes		1091	(100,0)	619	(56,7)	472	(43,3)
Idade (anos)	Média	58,50		58,03		59,15	
	DP	10,33		8,82		12,00	
	Mediana	58,00		58,00		58,00	
	Mínima	24		25		24	
	Máxima	91		86		91	
Subgrupo Faixa etária (anos)	<50	185	(17,0)	120	(19,4)	65	(13,8)
	≥50	906	(83,0)	499	(80,6)	407	(86,2)
AF^a	Sem AF	809	(74,2)	447	(72,3)	362	(77,7)
	Com AF	282	(25,8)	172	(27,7)	110	(23,3)
Tipos de AF^b	CAM	111	(10,2)	75	(12,1)	57	(12,1)
	CCR	39	(3,6)	14	(2,2)	12	(2,5)
	CAM+CCR	32	(2,9)	18	(2,9)	6	(1,3)
	R						
	Outros CA	100	(9,1)	65	(10,6)	35	(7,4)
Estadiamento do CAM^c	0	116	(10,6)	70	(11,3)	46	(13,0)
	1	278	(25,5)	150	(24,2)	128	(36,3)
	2	276	(25,3)	160	(25,6)	116	(32,9)
	3	120	(11,0)	72	(15,6)	48	(13,6)
	4	24	(2,2)	9	(1,4)	15	(4,2)
	Ignorado	277	(25,4)	158	(10,6)	119	(25,2)
Tipo histológico do CAM^d	CDI	766	(70,2)	464	(75,0)	302	(64,0)
	CLI	69	(6,3)	37	(6,0)	32	(6,8)
	Outros	14	(1,3)	12	(2,0)	2	(0,4)
	Ignorado	242	(22,2)	106	(17,0)	136	(28,8)

^a AF: Antecedente familiar: Ao menos um parente de primeiro grau com câncer (excluídos síndromes genéticas conhecidas)

^b Tipos de AF: Tipos de antecedente familiar. CAM (antecedente de câncer de mama), CCR (antecedente de câncer colorretal), CAM+CCR (antecedente de câncer de mama e colorretal) e outros tipos de câncer não mama e colorretal.

^c Estadiamento do Câncer de mama segundo a AJCC (EDGE et al. 2010b).

^d CDI: carcinoma ductal invasor, CLI carcinoma lobular invasor

As pacientes do grupo câncer de mama com achado de adenocarcinoma apresentavam média de idade de 65,9 anos (DP 11,8). O intervalo médio do diagnóstico do CAM e do CCR foi de 9,2 anos. Quando comparamos somente o grupo CAM não rastreamento o intervalo médio foi de 6 anos.

Tabela 3 - Frequência de pacientes com câncer de mama com achados colonoscópicos e histopatológicos submetidos à colonoscopia de rastreamento e não rastreamento.

Variáveis	Categoria	Grupo CAM		Grupo CAM rastreamento		Grupo CAM não rastreamento	
		n	%	n	%	n	%
Nº. de pacientes		1091	(100,0)	619	(56,7)	472	(43,3)
Achados colonoscópicos	Negativo	902	(82,7)	528	(85,3)	374	(79,2)
	Positivo	189	(17,3)	91	(14,7)	98	(20,8)
Achados positivos	Adenoma	121	(11,0)	66	(10,6)	55	(11,6)
	Adenoma avançado	68	(6,2)	25	(4,0)	43	(9,0)
Adenoma avançado	>1cm	14	(1,3)	9	(1,4)	5	(1,0)
	Viloso	25	(2,3)	11	(1,8)	14	(3,0)
	DAG	8	(0,7)	3	(0,5)	5	(1,0)
	Adenocarcinoma	21	(1,9)	2	(0,3)	19	(4,0)
Local do achado positivo	Proximal ^c	91	(48,1)	46	(50,5)	44	(45,8)
	Distal	98	(51,9)	45	(49,5)	52	(54,2)

^a Os achados positivos foram definidos como presença de adenomas e adenomas avançados.

^b Adenoma avançado: adenoma > 1cm, componente viloso, displasia de alto grau e adenocarcinoma.

^c Proximal: achados colonoscópicos proximais ao ângulo esplênico.

Quando avaliados os grupos CAM rastreamento e não rastreamento, houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$) da frequência de achados positivos, respectivamente 14,7% e 20,7%. Na divisão por faixa etária, pacientes com 50 anos ou mais, nos grupos referidos, também foram encontrados achados positivos mais frequentes no grupo CAM não rastreamento, 22,7% vs. 16% ($p=0,012$). (Tabela 4)

Tabela 4 - Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e no grupo CAM não rastreamento segundo a divisão por faixa etária.

Faixa etária	Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo CAM não rastreamento		p ^a
			n	(%)	n	(%)	
<50 anos	Achados	não	81	(93,1)	85	(86,7)	$p=0,225^b$
	positivos	sim	6	(6,9)	13	(13,3)	
≥50 anos	Achados	não	447	(84,0)	289	(77,3)	$p=0,012^c$
	positivos	sim	85	(16,0)	85	(22,7)	
Total	Achados	não	528	(85,3)	374	(79,2)	$p=0,010^c$
	positivos	sim	91	(14,7)	98	(20,8)	
			619	(100,0)	472	(100,0)	

^a O valor de p em relação aos subgrupos 1 e 2

^b Teste exato de Fisher

^c Teste de Pearson qui-quadrado

Na análise de comparação das médias de idades do grupo CAM rastreamento (58,03 anos; DP 8,82 anos; mediana 58 anos) e do grupo controle rastreamento (57,11 anos; DP 9,97; mediana 57 anos) não encontramos diferença entre os grupos pelo teste de Mann Whitney

($p=0,218$). Quando comparamos as médias de idade entre o grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento por faixa de idade, encontramos para a faixa menor que 50 anos uma diferença estatisticamente significativa (média de idade 46,16, DP 4,73, mediana 48 anos vs. 43,81, DP 6,27, mediana 46 anos. ($p=0,008$). Na análise para faixa de idade maior ou igual a 50 anos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos CAM rastreamento (59,82 anos; DP 7,60; mediana 59) e o grupo controle rastreamento (59,99 anos; DP 7,63 anos; mediana 59 anos) ($p=0,65$).

Os resultados referentes às variáveis clínicas e os achados colonoscópicos entre os grupos CAM rastreamento e grupo controle rastreamento estão listados respectivamente nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Frequência das variáveis demográficas e clínicas nos grupos CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.

Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento	
		n	(%)	n	(%)
Nº. de pacientes		619	(100,0)	327	(100,0)
Idade (anos)	Média	58,03		57,11	
	DP	8,82		9,97	
	Mediana	58,00		57,00	
	Mínima	25		22	
	Máxima	86		83	
	<50	120	(19,4)	70	(21,4)
	Média	46,16		43,81	
	DP	4,73		6,27	
	Mediana	48		46	
	≥50	499	(80,6)	257	(78,6)
Subgrupo faixa etária (anos)	Média	59,82		59,99	
	DP	7,60		7,63	
	Mediana	59		59	
AF^a	Sem AF	447	(72,3)	254	(77,7)
	Com AF	172	(27,3)	73	(22,3)
Tipos de AF^b	CAM	75	(12,1)	33	(10,1)
	CCR	14	(2,2)	14	(4,3)
	CAM+CCR	18	(2,9)	7	(2,1)
	Outros CA	65	(10,6)	19	(5,8)

^a AF: Antecedente familiar: Ao menos um parente de primeiro grau com câncer >60anos (excluídos Síndrome genéticas conhecidas)

^b Tipos de AF: Tipos de antecedente familiar. CAM (antecedente de câncer de mama), CCR (antecedente de câncer colorretal), CAM+CCR (antecedente de câncer de mama e colorretal) e outros tipos de câncer não mama e colorretal.

Tabela 6 - Frequência de pacientes com achados colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.

Variáveis	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento	
		n	(%)	n	(%)
Nº. de pacientes		619	(100,0)	327	(100,0)
Achados colonoscópicos	Negativos	528	(85,3)	297	(90,8)
	Positivos ^a	91	(14,7)	30	(9,2)
Achados positivos	Adenoma	66	(10,6)	25	(7,6)
	Adenoma avançado ^b	25	(4,0)	5	(1,5)
Adenoma avançado	>1 cm	9	(1,4)	1	(0,3)
	Viloso	11	(1,8)	2	(0,6)
	DAG	3	(0,5)	0	(0,0)
	Adenocarcinoma	2	(0,3)	2	(0,6)

^a Os achados positivos foram definidos como presença de adenomas e adenomas avançados.

^b Adenoma avançado: adenoma > 1 cm, componente viloso, displasia de alto grau e adenocarcinoma

Quando comparados os achados positivos entre o grupo CAM rastreamento e o grupo controle rastreamento, houve frequência significativamente maior ($p=0,018$) de achados no grupo CAM rastreamento (14,7% vs 9,2%). (Tabela 7)

Tabela 7 - Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.

Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento		P
		n	(%)	N	(%)	
Achado positivo	Não	528	(85,3)	287	(90,8)	$p=0,018^a$
	Sim	91	(14,7)	30	(9,2)	
		619	(100,0)	327	(100,0)	

^a Teste Pearson qui-quadrado

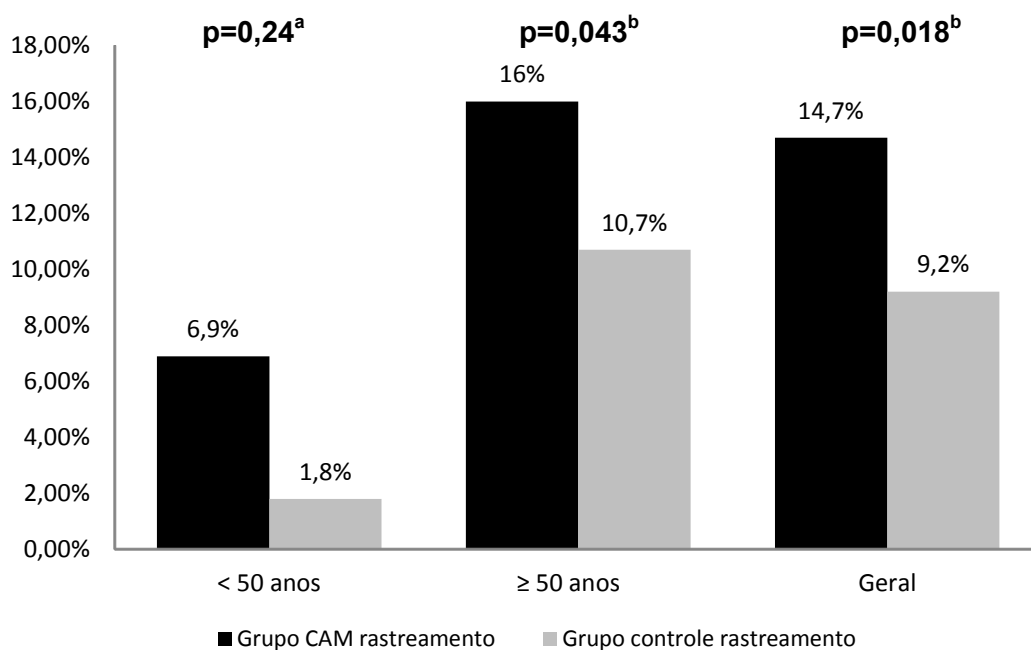
Na análise por faixa etária, foi evidenciada uma maior frequência, estatisticamente significativa ($p=0,043$), dos achados positivos no grupo CAM rastreamento para pacientes com idade igual ou maior que 50 anos (16% vs 10,7%). Nos pacientes pertencentes à faixa etária abaixo de 50 anos, encontramos 6,9% de achados positivos no grupo CAM rastreamento e 1,8% no grupo controle rastreamento; diferença esta não estatisticamente significativa ($p=0,24$). (Tabela 8 e Figura 1).

Tabela 8 - Análise de pacientes com achados positivos nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento segundo a divisão por faixa de idade.

Faixa etária	Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento		p
			n	%	n	%	
<50 anos	Achado positivo	Não	81	(93,1)	55	(98,2)	$p=0,246^a$
		Sim	6	(6,9)	1	(1,8)	
≥50 anos	Achado positivo	Não	447	(84,0)	242	(89,3)	$p=0,043^b$
		Sim	85	(16,0)	29	(10,7)	
Total	Achado positivo	Não	528	(85,3)	297	(90,8)	$p=0,018^b$
		Sim	91	(14,7)	30	(9,2)	
			619	(100,0)	327	(100,0)	

^a Teste exato de Fisher

^b Teste de Pearson qui-quadrado



^aTeste exato de Fisher

^bTeste de Pearson qui-quadrado

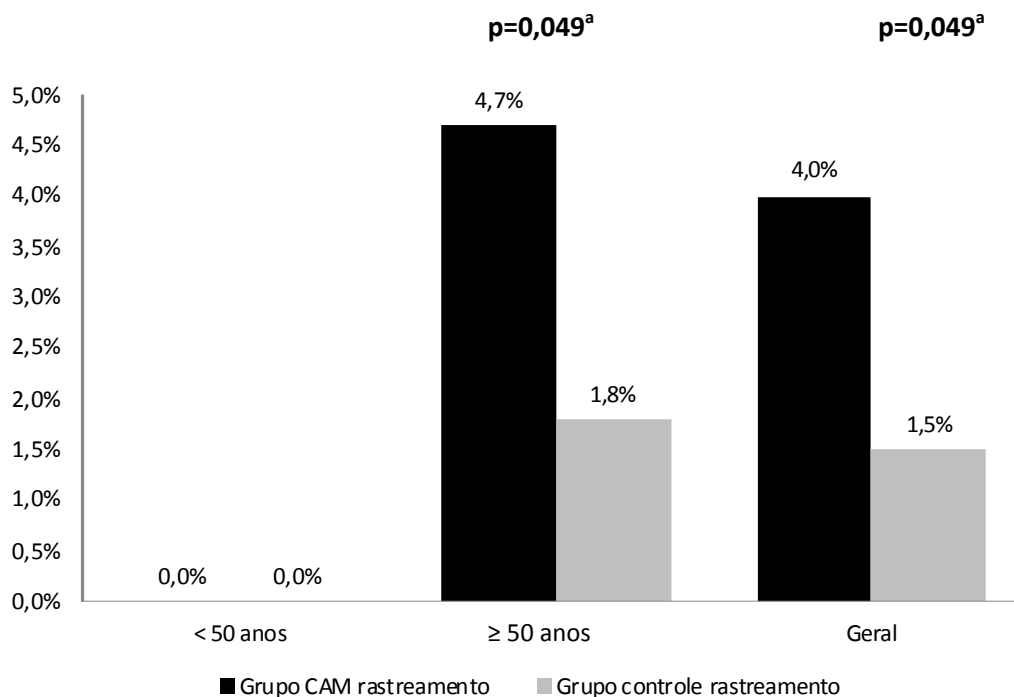
Figura 1 - Prevalência de pacientes com achados positivos nas colonoscopias do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento distribuídos por faixa etária.

Houve também significância estatística ($p=0,049$) quanto à frequência de adenomas avançados na comparação do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento (4,0% vs 1,5%) (Tabela 9 e Figura 2).

Tabela 9 - Análise de pacientes com achados de adenomas avançados nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento segundo a divisão por faixa etária.

Faixa etária	Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento		p
			n	%	n	%	
<50 anos	Adenoma avançado	Não	87	(100,0)	56	(100,0)	p=NA
		Sim	0	(0,0)	0	(0,0)	
≥50 anos	Adenoma avançado	Não	507	(95,3)	266	(98,2)	p=0,049 ^a
		Sim	25	(4,7)	5	(1,8)	
Total	Adenoma avançado	Não	594	(96,0)	322	(98,5)	p=0,049 ^a
		Sim	25	(4,0)	5	(1,5)	
			619	(100,0)	327	(100,0)	

^aTeste exato de Fisher



^aTeste exato de Fisher

Figura 2 - Prevalência de pacientes com achados de adenoma avançado nas colonoscopias do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento distribuídos por faixa etária.

Quando se comparou o número de achados positivos por paciente no grupo CAM rastreamento e no grupo controle rastreamento, verificou-se um maior número de achados positivos (mais de um achado de adenoma, adenoma avançado ou câncer) por paciente no grupo CAM rastreamento, diferença esta estatisticamente significativa (2,5% vs. 0,6%; $p=0,028$). (Tabelas 10 e 11)

Tabela 10 - Frequência de número de achados positivos por pacientes nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.

Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento	
		n	(%)	n	(%)
Número de achados positivos	0	528	(85,4)	297	(90,8)
	1	75	(12,1)	28	(8,6)
	2	12	(1,9)	1	(0,3)
	3	2	(0,3)	0	(0,0)
	4	2	(0,3)	1	(0,3)

Tabela 11 – Análise da frequência de número de achados positivos por pacientes nos exames colonoscópicos no grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento.

Variável	Categoria	Grupo CAM rastreamento		Grupo controle rastreamento		P
		n	(%)	N	(%)	
Número de achados positivos	0	528	(85,3)	297	(90,8)	p=0,028 ^a
	1	75	(12,1)	28	(8,6)	
	>1	16	(2,5)	2	(0,6)	

^a Teste Pearson qui-quadrado

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama e o câncer colorretal estão entre as neoplasias com maior incidência mundial (LEVIN et al. 2008; ACS 2012; Ministério da Saúde 2011). Em paralelo, a taxa de sobreviventes de câncer de mama (aproximadamente 77%) têm aumentado nas últimas décadas, resultado de diagnósticos mais precoces e melhorias nos tratamentos. O NCI estimou em 2008 que aproximadamente 2,4 milhões de mulheres sobreviventes de câncer de mama viviam nos Estados Unidos da América, constituindo o maior grupo de sobreviventes por tipo de câncer (NCI 2011).

O câncer de mama e o câncer colorretal, além de estarem entre os tipos de carcinoma mais comuns, são também os dois sítios mais frequentes para tumores primários metacrônicos e sincrônicos (PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004; AHMED et al. 2006).

O efeito do câncer de mama no risco das mulheres desenvolverem CCR ou pólio adenomatoso ainda é controverso.

A inexistência de estudos nacionais sobre o tema também nos motivou a avaliar os achados colonoscópicos de mulheres com câncer de mama com especial interesse nas lesões precursoras do CCR.

Nosso estudo baseou-se na análise de 1091 mulheres operadas com diagnóstico de câncer de mama que realizaram exame colonoscópico, sendo que 619 (56,7%) fizeram com indicação de rastreamento (grupo CAM

rastreamento) e 472 (43,3%) devido a sinal ou sintoma sugestivo de patologia colorretal (grupo CAM não rastreamento).

A histologia mais frequentemente encontrada para o câncer de mama foi o carcinoma ductal invasor (70,2%). No grupo CAM rastreamento, o carcinoma ductal também foi o tipo histológico mais frequente nas pacientes com achados colonoscópicos positivos (61,5%), achado compatível com os dados apresentados por outros autores (MCCREDIE et al. 1997; KAN et al. 2006).

Quanto à avaliação dos achados colonoscópicos de interesse neste estudo identificamos no grupo CAM 17,3% de pacientes com achados positivos, 11% de adenomas, 6,2% de adenomas avançados e 1,9% de adenocarcinomas.

A frequência de achados de adenocarcinomas na nossa amostra é compatível com os achados de literatura. AGARWAL et al. (1986), que em estudo retrospectivo de 7605 pacientes com câncer tratadas entre 1958 e 1982 encontraram, em pacientes com câncer de mama, frequência de 1,01% de CCR, um risco de duas vezes maior do que esperado para população geral. TRENTAM-DIETZ et al. (2007), observaram em 10.953 mulheres com câncer de mama, incidência de 10,8% de segundo câncer primário, o CCR apresentou-se com segundo primário em 1,2%. Em estudo caso controle, SANCHEZ-METE et al. (2011), encontraram prevalência de 2,9% de adenocarcinomas em pacientes com CAM. Estudo de KHALIL e CECCARELLI (2009) observaram incidência de 5% de câncer de cólon

como segundo tumor primário em pacientes tratadas de câncer de mama, achado este a maior incidência encontrada na literatura.

Já NEWSCHAFFER et al. (2001), em estudo epidemiológico de 1974 a 1995 não identificou aumento do risco de CCR em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Os autores identificaram uma redução do risco de CCR em mulheres com diagnóstico de câncer de mama após os 65 anos, raça branca e estágio clínico precoce. A conclusão do estudo foi que o risco para CCR neste grupo de pacientes foi menor nos primeiros 6 meses após o diagnóstico, foi igual ao da população em geral nos 5 anos subsequentes e menor nos anos seguintes.

SRINIVASAN et al. (2005), também corroboram os dados dos autores anteriores ao analisarem 17.417 pacientes com câncer de mama e não constatarem aumento de risco para câncer colorretal. Resultados semelhantes encontrados por TANG et al. (2009), em estudo envolvendo 23.377 mulheres com CAM, onde não evidenciaram aumento do risco de CCR ou para câncer de cólon direito especificamente.

Estudos de revisão de SCHOEN et al. (1994); EISEN e SANDLER (1994) estimaram o risco relativo para CCR em mulheres com câncer de mama respectivamente 1.17 com IC95%=1,00-1,34, quando combinados os resultados dos estudos de coorte com base populacional- melhor evidência científica- e 1.1 com IC95%= 0,81-1,39) quando combinados os resultados de coorte de base hospitalar . Segundo a conclusão dos autores, o aumento do risco de CCR nas pacientes estudadas com câncer de mama, nestas proporções, não seria suficiente para alterar as diretrizes vigentes do

rastreamento do câncer colorretal com foco neste grupo específico de pacientes.

Os resultados conflitantes dos estudos anteriores para avaliação da incidência e risco de CCR após CAM podem ser resultado de viés de seleção nos bancos de dados de registro de câncer (AGARWAL et al. 1986; NEWSCHAFER et al. 2001; TANG et al. 2009) ou da metodologia de estudos caso controle (MURRAY et al. 1992; REX et al. 1993; OCHSENKÜHN et al. 2005) com diferença de idade entre os grupos, pequeno número de indivíduos estudados e estudos com avaliação apenas do retossigmóide.

As pacientes do grupo câncer de mama com achado de adenocarcinoma colorretal apresentavam média de idade de 65,9 anos (DP 11,8). O intervalo médio entre o diagnóstico do CAM e do CCR foi de 9,2 anos. Quando comparamos somente o grupo CAM não rastreamento o intervalo médio foi de 6 anos. Resultados semelhantes aos encontrados por FOWBLE et al (2001) e ZAPATA et al. (2009).

Encontramos na nossa amostra 11% de adenomas. Resultados corroborados por BREMOND et al. (1984), que em estudo de caso controle, demonstraram que pacientes mastectomizadas apresentavam um risco maior para o desenvolvimento de adenomas colorretais (10,3%) JOUIN et al. (1989), também encontraram maior incidência de adenomas no grupo das pacientes operadas para câncer de mama (14,2%) Já MURRAY et al. (1992), em estudo caso controle com 128 mulheres com câncer de mama e

284 controles, não observaram associação entre a incidência de pólipos adenomatosos colorretais e história prévia de câncer de mama.

No estudo de revisão de SCHOEN et al. (1994); EISEN e SANDLER (1994) o risco relativo combinado de cinco estudos transversais e de caso controle para adenomas em mulheres com câncer de mama foi de 1,74 com IC95%=1,27-1,94.

Quando comparamos os grupos CAM quanto à indicação do exame colonoscópico, encontramos um número de pacientes com achados positivos significativamente maior no grupo CAM não rastreamento, 20,8% vs. 14,7% ($p=0,01$). Na divisão por faixa etária, pacientes com 50 anos ou mais, nos grupos referidos, também foram encontrados achados positivos mais frequentes no grupo CAM não rastreamento, 22,7% vs. 16% ($p=0,012$). Abaixo de 50 anos a frequência de achados foi respectivamente 13,3% vs. 6,9% ($p=0,225$), incluindo uma paciente com adenocarcinoma de cólon com 49 anos no grupo CAM não rastreamento. Estes achados demonstram a importância dos sintomas como preditor de maior número de achados relacionados ao CCR.

A presença de pacientes com idade inferior a 50 anos no grupo CAM rastreamento, deve-se a rotina instituída pelos Departamentos de Mastologia e Cirurgia Pélvica em anos anteriores, baseada em estudos preliminares do serviço onde havia sugestão de maior número de achados positivos em colonoscopias de rastreamento em pacientes com câncer de mama, e em estudos que relataram um risco maior de CCR em pacientes com CAM

(AGARWAL et al. 1986; MCCREDIE et al. 1997; KMET et al. 2003; DENLINGER e WEINBERG 2009; KHALIL e CECCARELLI 2009).

Quando comparados os número de pacientes com achados positivos entre o grupo CAM rastreamento e o grupo controle rastreamento, houve frequência significativamente maior ($p=0,018$) de achados no grupo CAM rastreamento (14,7% vs. 9,2%), dados compatíveis aos encontrados na literatura. A incidência de adenomas, em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, varia de 10,3% a 18,3% (BREMONT et al. 1984; JOUIN et al. 1989; OCHSENKÜHN et al. 2005; SANCHEZ-METE et al. 2011). A presença de adenomas nos grupos controles constituídos de mulheres sem câncer de mama varia de 2,4% a 9,3% (BREMONT et al. 1984; ROZEN et al. 1986; JOUIN et al. 1989; OCHSENKÜHN et al. 2005; SANCHEZ-METE et al. 2011).

Quando analisamos os grupos por faixa etária, foi evidenciado uma maior frequência, estatisticamente significante ($p=0,043$), de pacientes com achados positivos no grupo CAM rastreamento para pacientes com idade igual ou maior que 50 anos, 16% vs. 10,7% do grupo controle rastreamento. Nos pacientes pertencentes à faixa etária abaixo de 50 anos encontramos 6 em 87 (6,9%) pacientes com achados positivos no grupo CAM rastreamento e 1 em 56 (1,8%) paciente no grupo controle rastreamento; diferença esta não estatisticamente significante ($p=0,24$). Como o número de pacientes com idade inferior a 50 anos em ambos os grupos era pequeno, acreditamos que a diferença não foi significativa em função do tamanho da amostra. Com finalidade de entendimento dos dados, mantendo-se a proporção de

achados encontrada, para um resultado estatisticamente significativo assumindo $\alpha=5\%$ e $\beta=20\%$, seriam necessárias 248 mulheres com idade inferior a 50 anos em cada grupo. Entendemos que uma continuidade do estudo de modo prospectivo com casuística maior, juntamente com a análise da potencial redução de mortalidade e número necessário para rastrear, assim como a custo-efetividade de um programa de rastreamento, poderia responder à pergunta quanto à necessidade de antecipar a idade de rastreamento colorretal em pacientes portadoras de câncer de mama.

Encontramos também significância estatística ($p=0,049$) quanto à frequência de adenomas avançados na comparação do grupo CAM rastreamento e grupo controle rastreamento (4,0% vs 1,5%). Resultados que corroboram os achados de SANCHEZ-METE et al. (2011), que encontraram adenomas avançados em 5,7% das pacientes com CAM e 1,5% no grupo controle. OCHSENKÜHN et al. (2005), também identificaram maior frequência de adenomas avançados no grupo de pacientes com câncer de mama em estudo caso controle com (9,6% vs. 4,5%).

No grupo controle rastreamento, a presença de mulheres com idade inferior a 50 anos pode ser explicada pelas seguintes razões: idade inferior, mas próxima à 50 anos, em mulheres que fazem rastreamento ginecológico na instituição e foram referidas para rastreamento colorretal; indicação antecipada pela presença de outro primário (não mama), teoricamente não relacionado a maior risco de CCR, porém fruto de preocupações pessoais e familiares.

Antecedente familiar de câncer de mama e câncer colorretal, sem caracterização de síndromes genéticas típicas, estavam presentes em respectivamente 10,2% e 3,6% das pacientes com CAM, frequência essa também comparável com os estudos epidemiológicos de segundo tumor primário em pacientes com CAM. Nas pacientes com achado colonoscópico positivo, presença de antecedente familiar para CCR, excetuando síndromes genéticas conhecidas, foi encontrado em 10,9% das pacientes do grupo CAM rastreamento e 10% no grupo controle rastreamento. Como a frequência de antecedente familiar de câncer de mama e câncer colorretal foi semelhante nos grupos controle e rastreamento, acreditamos que o maior número de achados positivos nas pacientes com câncer de mama não se deve aos antecedentes familiares e sim a outros fatores comuns aos riscos de ambas as neoplasias. Em estudo caso controle, SANCHEZ-METE et al. (2011) não encontraram associação de antecedente familiar de CCR e aumento de risco para adenomas e CCR em pacientes com CAM (OR=2,55; IC 95% 0,31 a 20,90; p=0,38), provavelmente devido à alta prevalência de parente de primeiro grau único. Outros autores, no entanto, não deixaram claro a participação dos antecedentes familiares em suas casuísticas (BREMOND et al. 1984; JOUIN et al. 1989; MURRAY et al. 1992). ZAPATA et al. (2009) em sua casuística de 99 mulheres com CAM e CCR sincrônico ou metacrônico identificou antecedente familiar de CCR sem caracterização de síndrome típica em 13% das pacientes.

Quando comparamos o número de achados positivos por pacientes no grupo CAM rastreamento e no grupo controle rastreamento, verificamos

um maior número de achados positivos (mais de um achado de adenoma, adenoma avançado ou câncer) por paciente no grupo CAM rastreamento, diferença esta estatisticamente significativa (2,5% vs. 0,6%; $p=0,028$).

Nossos achados demonstram que as pacientes com câncer de mama constituem um grupo de risco aumentado para desenvolvimento de pólipos adenomatosos e adenomas avançados e talvez necessitem de um programa de rastreamento modificado.

Até termos evidências da necessidade de anteciparmos o rastreamento nas pacientes com CAM, entendemos que é importante, ao menos, respeitarmos a idade de 50 anos para o início do rastreamento. Apenas uma paciente apresentou CCR antes dos 50 anos e a média de idade destas foi de 65,9 (DP 11,8). Tomando como base um tempo médio de evolução da sequência adenoma-carcinoma de 10 anos provavelmente poderíamos prevenir ou diagnosticar o CCR em estádios mais precoces.

O rastreamento do CCR tem determinado aumento na detecção e diminuição na morbidade e mortalidade causada pela doença. O CCR, por ser a terceira causa de morte por câncer nas mulheres no mundo, necessita de rastreamento efetivo. Ele permite o diagnóstico da doença em estágio mais precoce, melhorando a taxa de sobrevivência e permite a remoção de lesões pré-malignas reduzindo o risco de câncer (WOLF 2006).

Com a finalidade de rastreamento do câncer colorretal, os indivíduos são divididos em duas populações: médio risco (risco de desenvolver câncer colorretal na média da população geral) e alto risco (associados a fatores genéticos ou doença inflamatória intestinal crônica). A população de alto

risco é dividida em duas categorias (risco aumentado e alto risco), no entanto, pacientes com câncer de mama não são incluídas nesta categoria. A definição de populações de risco tem importância e visa nortear a idade de início da investigação e definição de periodicidade da observação nos indivíduos rastreados.

Idealmente, os fatores de risco deveriam ser determinados precocemente, de preferência antes dos 50 anos de idade, que é a idade sugerida para o início do rastreamento em indivíduos sem risco aumentado. Essa medida permite programar a estratégia mais eficiente de rastreamento em função da probabilidade de desenvolver doença. As diretrizes atuais utilizadas na confecção de programas de rastreamento através da colonoscopia, têm por objetivos fundamentais não apenas a realização de diagnóstico precoce com vistas a diminuir a mortalidade por câncer colorretal, mas também a identificação de adenomas, cuja remoção tem por consequência a diminuição de incidência. Segundo as diretrizes atuais, pacientes com diagnóstico de câncer de mama não fazem parte de um grupo diferenciado e estão incluídas na população de médio risco, tendo portanto, o rastreamento recomendado a partir dos 50 anos (SMITH et al. 2008; 2009).

As publicações de consenso recomendam estratégias mais intensivas para as categorias de risco aumentado e alto risco (SMITH et al. 2001; WINAWER et al. 2003; REX et al. 2006; LEVIN et al. 2008; SMITH et al. 2008; 2009). Para esses indivíduos, vigilância intensiva geralmente significa a recomendação específica para realização de colonoscopia, com início em

idade precoce e controles em intervalos mais curtos; porém, não há referência nos consensos de rastreamento do câncer colorretal o grupo de pacientes com câncer de mama.

Na casuística analisada, considerando-se a indicação de colonoscopia com finalidade de rastreamento, o número de pacientes com achados colonoscópicos de interesse (adenomas, adenomas avançados e adenocarcinomas) foi maior entre as portadoras de câncer de mama, sendo o número de achados colonoscópicos por paciente, também superior neste grupo. Estes achados corroboram com a ideia de que pacientes com câncer de mama constituem um grupo de maior risco para achados colonoscópicos relacionados ao risco de câncer colorretal, informação que pode contribuir para a estruturação de programas de rastreamento. Estudos prospectivos controlados de colonoscopia de rastreamento com casuísticas maiores poderão contribuir para uma melhor ponderação quanto à necessidade de início mais precoce do rastreamento em pacientes portadoras de câncer de mama.

6 CONCLUSÕES

- A maior prevalência de achados colonoscópicos relacionados ao câncer colorretal em mulheres com câncer de mama demonstra a importância do exame com finalidade de rastreamento e investigação de queixas intestinais;
- Considerando-se a indicação de colonoscopia, o número de mulheres com achados colonoscópicos de interesse (adenomas, adenomas avançados e adenocarcinomas) é maior entre as portadoras de câncer de mama com algum tipo de queixa intestinal quando comparada ao grupo de mulheres com câncer de mama em colonoscopia de rastreamento;
- Mulheres com câncer de mama constituem um grupo de maior risco para achados de adenomas e adenomas avançados em colonoscopia de rastreamento;
- Não foi possível, através do nosso estudo, verificar a necessidade de antecipação da idade de início da colonoscopia de rastreamento para mulheres com câncer de mama. Estudos prospectivos controlados de colonoscopia de rastreamento com casuísticas maiores poderão contribuir para uma melhor ponderação quanto à necessidade de início mais precoce do rastreamento em pacientes portadoras de câncer de mama.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts & figures**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>> [2012 fev 7]

Agarwal N, Ulahannan MJ, Mandile MA, Cayten CG, Pitchumoni CS. Increased risk of colorectal following breast cancer. **Ann Surg** 1986; 203:307-10.

Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma. **Cancer** 2006; 107:1162-71.

Akedo I, Ishikawa H, Ioka T, et al. Evaluation of epithelial cell proliferation rate in normal-appearing colonic mucosa as a high-risk marker for colorectal cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2001; 10:925-30.

Averbach M, Borges JLA. Diagnóstico do câncer colorretal. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Junior S, Lopes A, editores. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar & Tecmedd; 2005. p.63-76.

Bremond A, Collet P, Lambert R, Martin JL. Breast cancer polyps of the colon. **Cancer** 1984; 54:2568-70.

Bosari S, Moneghini L, Graziani D, et al. bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas. **Hum Pathol** 1995; 26:534-40.

Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. **Bull World Health Organ** 1990; 68:655-65.

de Sousa-Júnior EC, Alencar AP, da Silva BB. Ki-67 and Bcl-2 antigen expression in adenomatous colorectal polyps from women with breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:2378-83.

De La Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:769-80.

Denlinger CS, Weinberg DS. Sporadic breast, ovarian, or uterine cancer as risk factors for colorectal cancer. **Curr Colorectal Cancer Rep** 2009; 5:24-9.

Easton D, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. **Nature** 2007; 447:1087-93.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer-Verlag, 2010a. Colon and rectum; p.143-64.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. **AJCC cancer staging manual**. 7^a ed. New York: Springer-Verlag, 2010b. Breast; p.347-76

Eisen GM, Sandler RS. Are women with breast cancer more likely to develop colorectal cancer? Critical review and meta-analysis. **J Clin Gastroenterol** 1994; 19:57-63.

Ekholm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and cancer colorectal. A population – based study. **N Eng J Med** 1990; 323:1228-33.

Evans HS, MØller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CM, Hodgson SV. The risk of subsequent primary cancer after colorectal cancer in southeast Engalnd. **Gut** 2002; 50:647-52.

Fletcher O, Johnson N, Gibson L, et al. Association of genetic variants at 8q24 with breast cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:702-5.

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2001; 51:679-90.

Fuchs CS, Giovannucci EL, Coldtitz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willet WC. A prospective study of family history and risk of colorectal cancer. **N Engl J Med** 1994; 331:1669-74.

Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:s836-42.

Goulart AC, Benseñor IJM, Aguiar Junior S. Pacientes de risco: prevenção primária e secundária em CCR. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Junior S, Lopes A, editores. **Câncer de cólon, reto e ânus**. São Paulo: Lemar & Tecmedd; 2005. p.23-42.

Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Chron's disease. **Gastroenterology** 1985; 89:398-407.

Houlston RS, Webb E, Broderick P, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies fou new susceptibility loci for colorectal cancer. **Nat Genet** 2008; 40:1426-35.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. **N Engl J Med** 2004; 351:2704-14.

Isinger A, Bhat M, Borg A, Nilbert M. CHEK2 1100delC in patients with metachronous cancers of the breast and the colorectum. **BMC Cancer** 2006; 6:64.

Jouin H, Baumann R, Derlon A, et al. Is there an increased incidence of adenomatous polyps in breast cancer patients? **Cancer** 1989; 63:599-603.

Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, et al. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of the other organs. **Kaohsiung J Med Sci** 2006; 22:547-53.

Khalil S, Ceccarelli F. Colorectal cancer after breast cancer: magnitude of risk in clinical practice and in the literature. **Tumori** 2009; 95:28-31.

Kikuchi Y, Dinjens WN, Bosman FT. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. **Virchows Arch** 1997; 431:111-7.

Kmet LM, Cook LS, Weis NS, Schwartz SM, White E. Risk factors for colorectal cancer following breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2003; 79:143-7.

Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Cancer risk in women with previous breast cancer. **Ann Oncol** 2003; 14:71-3.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:130-60.

McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, Coates M. Second primary cancers after cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1997; 6:155-60.

Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, et al. The CHEC2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. **Am J Hum Genet** 2003; 72:1308-14.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Morrison AS. Screening. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. **Modern epidemiology**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p.499-518.

Murray TI, Neugut AI, Garbowski GC, Waye JD, Forde KA, Treat MR. Relationship between breast cancer and colorectal adenomatous polyps. A case-control study. **Cancer** 1992; 69:2232-4.

Naseem H, Boylan J, Speake D, et al. Inherited association of breast and colorectal cancer: limited role of CHEK2 compared with high-penetrance genes. **Clin Genet** 2006; 70:388-95.

[NIC] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results. **SEER cancer statistics review, 1975-2004**. 2007. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/> [2012 jan 12]

[NIC] National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008**. 2011. Available from: <URL:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008> [2012 jan 12]

Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. BRCA1 e BRCA2 founder mutation and the risk of colorectal cancer. **J Natl Cancer Inst** 2004; 9:15-21.

Newschaffer CJ, Topham A, Herzberg T, Weiner S, Weinberg DS. Risk of colorectal cancer after breast cancer. **Lancet** 2001; 357:837-40.

Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? **Crit Rev Oncol Hematol** 2007; 63:125-49.

Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Increased prevalence of colorectal adenomas in women with breast cancer. **Digestion** 2005; 72:150-5.

Oliveira Ferreira F, Napoli Ferreira CC, Rossi BM, et al. Frequency of extra-colonic tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and familial colorectal cancer (FCC) Brazilian families: An analysis by a Brazilian Hereditary Colorectal Cancer Institutional Registry. **Fam Cancer** 2004; 3:41-7.

Papapolychroniadis C, Kaimakis D, Giannoulis K, et al. Metachronous breast carcinoma (second malignancy), following "cure" from colorectal carcinoma. **Tech Coloproctol** 2004; 8:s129-31.

Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, Easton DF, Ponder BA; SEARCH Investigators. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. **PLoS Genet** 2007; 3:e42.

Porter P. "Westernizing" women's risk? Breast cancer in lower-income countries. **N Engl J Med** 2008; 358:213-6.

Raymond JS, Hogue CJ. Multiple primary tumors in women following breast cancer, 1973-2000. **Br J Cancer** 2006; 94:1745-50.

Rimer BK, Schildkraut J. Cancer screening. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles and practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.619-31.

Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **Gastroenterology** 2006; 130:1865-71.

Rokavec M, Justenhoven C, Schroth W, et al. A novel polymorphism in the promoter region of ERBB4 is associated with breast and colorectal cancer risk. **Clin Cancer Res** 2007; 13:7506-14.

Rozen P, Fireman Z, Figer A, Ron E. Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. **Cancer** 1986; 57:1235-9.

Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. **Br J Cancer** 2003; 89:840-6.

Sanchez-Mete L, Venturo I, Papaldo P, Sperduti I, Stigliano V. Colorectal cancer after breast cancer: a case-control study. **Cancer Epidemiol** 2011; 35:44-7.

Scarles E, Nightngale J. Colorectal carcinoma in a patient with prior breast cancer: is there a casual link? **Radiography** 2008; 14:2-7.

Schenker J, Levinsky R, Ohel G. Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. **Cancer** 1984; 54:145-50.

Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH. Are women with breast cancer, endometrial or ovarian cancer at increased risk for colorectal cancer? **Am J Gastroenterol** 1994; 89:835-42.

Schoenfeld P, Cash B, Flood A, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. **N Engl J Med** 2005; 352:2061-8.

Sedjo RL, Byers T, Levin TR, et al. Change in body size and the risk of colorectals adenomas. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007; 16:526-31.

Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. **Science** 2006; 314:268-74.

Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001—testing for early lung cancer detection. **CA Cancer J Clin** 2001; 51:38-75; quiz 77-80.

Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:161-79.

Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. **CA Cancer J Clin** 2009; 59:27-41.

Srinivasan R, Yang YX, Rubin SC, Morgan MA, Lewis JD. Women with a prior diagnosis of breast cancer are not at increased risk for subsequent colorectal cancer. **Am J Gastroenterol** 2005; 100:2759-64.

Stoll BA. Association between breast and colorectal cancers. **Br J Surg** 1998; 85:1468-72.

Suchy J, Cybulski C, Górski B, et al. BRCA1 mutations and colorectal cancer in Poland. **Fam Cancer** 2010; 9:541-4.

Tang LY, Nugent Z, Demers AA, Singh H. Incidence of right-sided colorectal cancer after breast cancer: a population based-study. **Am J Gastroenterol** 2009; 104:1213-20.

Toma S, Giacchetto A, Bonelli L, Graziani A, De Lorenzi R, Aste H. Association between breast cancer in a sample of surgical patients. **Eur J Surg Oncol** 1987; 13:429-32.

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 105:195-207.

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Ann Intern Med** 2008; 149:627-637.

Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, AzeKura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. **Int J Clin Oncol** 2003; 8:162-7.

Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to substantial fraction of familial breast cancer. **Am J Hum Gent** 2002; 71:432-8.

Valagussa P, Tancini G, Bonadonna G. Second malignancies after CMF for resectable breast cancer. **J Clin Oncol** 1987; 5:1138-42.

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. **Gastroenterology** 1997; 112:594-642.

Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale update based on new evidence. **Gastroenterology** 2003; 124:544-60.

Winn DM. Science and society: the Long Island Breast Cancer Study Project. **Nat Rev Cancer** 2005; 5:986-94.

Wolf JL. Uniquely women's issues in colorectal cancer screening. **Am J Gastroenterol** 2006; 101:S625-9.

Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscape of human breast and colorectal cancers. **Science** 2007; 318:1108-13.

Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of current evidence. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:s823-35.

Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. **Nat Genet** 2007; 39:989-94.

Zapata L. **Estudo de variáveis clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos**. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Anexo 1 - Diretrizes para detecção de adenomas e do câncer colorretal

Tabela 1. Detecção precoce de adenomas colorretais e câncer colorretal: diretrizes para o rastreamento na população de risco médio (indivíduos assintomáticos com idade ≥ 50 anos, sem fatores de riscos adicionais).

Testes que detectam pólipos adenomatosos e câncer	Intervalo
Retossigmoidoscopia flexível (inserção até 40 cm ou até a flexura esplênica)	A cada 5 anos
Colonoscopia	A cada 10 anos
Enema baritado de duplo contraste	A cada 5 anos
Colonografia por Tomografia	A cada 5 anos
Testes que primariamente detectam câncer	Intervalo
gPSOF de alta sensibilidade para câncer	Anual
FIT de alta sensibilidade para câncer	Anual
sDNA de alta sensibilidade para câncer	Não definido

Fonte: SMITH et al. (2008), SMITH et al. (2009)

Tabela 2 - Diretrizes para rastreamento e vigilância para detecção precoce de adenomas colorretais e câncer na população de risco aumentado.

Categoria		Recomendação	Comentário
(1) Risco aumentado – antecedente de pólio em colonoscopia prévia			
	Pequenos pólipos hiperplásicos no reto	Opções de rastreamento recomendadas para população de médio risco.	Seguir diretrizes da população de médio risco, exceto na polipose hiperplásica (seguimento mais intensivo)
	1 ou 2 adenomas com displasia de baixo grau	Colonoscopia 5 a 10 anos após a polipectomia inicial	Considerar fatores clínicos para determinação do intervalo (colonoscopia prévia, história familiar, preferências do paciente e julgamento médico)
	3 a 10 adenomas ou 1 adenoma > 10mm ou componente viloso ou displasia de alto grau	Colonoscopia 3 anos após a polipectomia inicial	Os adenomas devem ter sido completamente removidos. Se colonoscopia de seguimento revelar categoria (1)B, o intervalo de controle deve ser de 5 anos
	> 10 adenomas em único exame	Colonoscopia < 3 anos após a polipectomia inicial	Considerar a possibilidade de síndrome familiar não diagnosticada
	Adenomas sésseis removidos em “piecemeal”	Colonoscopia em 2 a 6 meses para verificar se houve remoção completa	Se remoção completa, o intervalo para colonoscopia de vigilância deve ser individualizado com base no julgamento do endoscopista e do patologista
(2) Risco aumentado – pacientes com câncer colorretal (CCR)			
	CCR c/ colonoscopia pré-op. incompleta	Colonoscopia 3 a 6 meses após a ressecção se ausência de metástases irrissecáveis; alternativa de colonoscopia intraoperatória	A CTC com contraste endovenoso ou EBDC são alternativas para avaliação pré-operatória
	CCR c/ colonoscopia pré-op. completa e ressecções curativas	Colonoscopia 1 ano após a ressecção (ou 1 ano após a colonoscopia realizada para avaliação completa do cólon) Após retossigmoidectomia por câncer de reto, avaliação para detecção de recidiva local em intervalos de 3 a 6 meses nos primeiros 2 a 3 anos.	Se a colonoscopia de 1 ano for normal, o intervalo até o próximo exame é de 3 anos. Se a colonoscopia de 3 anos for normal, o intervalo até o próximo exame é de 5 anos. Na evidência de HNPCC ou achado de adenomas, seguir recomendação da categoria
(3) Risco aumentado – história familiar			
	Câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em um parente de 1º grau < 60 anos ou em dois ou mais parentes de 1º grau em qualquer idade	Colonoscopia com início aos 40 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem da família, a cada 5 anos	Se colonoscopia de vigilância for normal, controle a cada 5 anos. Diante do colonoscopia alterada, seguir categoria conforme o achado
	Câncer colorretal ou pólipos adenomatosos em um parente de 1º grau ≥ 60 anos ou em dois parentes de 2º com câncer colorretal	Colonoscopia ou outras opções de rastreamento recomendadas para população de médio risco com início aos 40 anos	Os indivíduos devem escolher o teste para rastreamento

Fonte: LEVIN et al. (2008)

Tabela 3 - Diretrizes para rastreamento e vigilância para detecção precoce de adenomas colorretais e câncer na população de alto risco.

Categoria		Recomendação	Comentário
Alto risco			
	Diagnóstico molecular de FAP ou suspeita de FAP sem teste molecular	Retossigmoidoscopia flexível anual para determinar se o indivíduo expressa o fenótipo e para orientar aconselhamento genético e considerar teste genético Início entre 10 e 12 anos	Se teste positivo, considerar colectomia
	Diagnóstico molecular ou clínico de HNPCC ou indivíduos de risco aumentado para HNPCC	Colonoscopia a cada 1 a 2 anos e aconselhamento para considerar teste genético Início entre 20 e 25 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem da família	O teste genético deve ser oferecido para os parentes de 1º grau de pessoas sabidamente portadoras de mutação herdada em genes de reparo do DNA Também deve ser oferecido quando a mutação não ainda não é conhecida na família, mas 1 de 3 dos critérios de Bethesda modificado está presente
	Doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa crônica e colite de Crohn	O risco de câncer começa a ser significativo 8 anos após a instalação de pancolite ou 12 a 15 anos após a instalação da colite do cólon esquerdo Colonoscopia com biópsias para avaliar displasia a cada 1 a 2 anos	Sugere-se que os pacientes sejam encaminhados para vigilância em centros com experiência no manejo de doença inflamatória intestinal

Fonte: LEVIN et al. (2008)

Anexo 2 - Contra-indicações do exame de colonoscopia:

- Megacólon tóxico
- Colite fulminante
- Perfuração de víscera abdominal (insuflação do cólon pode piorar a contaminação fecal na cavidade peritoneal)
- Diverticulite aguda
- Infarto do miocárdio recente
- Recusa do paciente

Situações de risco aumentado (não necessariamente contra-indicação):

- Sangramento não controlável intestinal
- Cirurgia colorretal recente
- Múltiplas cirurgias abdominais e pélvica com aderências
- Doença pulmonar crônica severa
- Gestação no segundo e terceiro trimestre

Fonte: ASGE (2000)

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). Gastrointestinal Endoscopy 2000; 52(6), 821-27

Anexo 3 - Ficha de registro de colonoscopia em pacientes com CAM.

D: _____

1.	Nome	
2.	RGH	
3.	Sexo (1) Masculino (2) Feminino	
4.	Data de nascimento	
5.	Antecedente familiar de CCR (0) Não (1) Sim (9) Ign	
6.	Síndrome de predisposição hereditária (0) Não (1) HNPCC (2) Bethesda (3) outra _____ (99) ign	
7.	Diagnóstico prévio de câncer do aparelho digestivo (0) Não (1) esôfago (2) estômago (3) duodeno/delgado (4) estômago (5) pâncreas (6) fígado e vias biliares (7) cólon (8) reto (9) ânus (99) ign	
8.	Localização do câncer colorretal prévio Sem CCR (1) ceco (2) ascendente (3) transverso (4) descendente (5) sigmóide (6) reto (7) apêndice (99) ign	
9.	Diagnóstico prévio de câncer de SNC, cabeça/pescoço e vias aéreas (0) Não (1) laringe (2) faringe (3) língua (4) boca (5) tireóide (6) parótida (7) traquéia e brônquios (8) pulmão (9) SNC (99) ign	
10.	Diagnóstico prévio de câncer do aparelho uro-genital (0) Não (1) rim (2) pelve renal/ureter (3) bexiga (4) próstata (5) testículo (6) endométrio (7) colo de útero (8) ovário (9) vulva (10) vagina (11) pênis (99) ign	
11.	Diagnóstico prévio de câncer de pele, sistema músculo-esquelético, sistema hematopoiético (0) Não (1) melanoma (2) sarcoma de partes moles (3) Ewing (4) Osteossarcoma (5) Condrossarcoma (6) Linfoma (7) Leucemia (8) outros (99) ign	
12.	Diagnóstico prévio de câncer de mama (0) Não (1) Esquerda (2) Direita (3) bilateral (99) ign	
13.	Tipo histológico da neoplasia primária (0) sem neoplasia (1) adenocarcinoma (2) CEC (3) sarcoma (4) melanoma (5) linfoma (6) leucemia (7) carcinóide/neuro-endócrino (8) pseudomixoma (99) ignorado	
14.	Tipo histológico da neoplasia de mama (0) sem neoplasia de mama (2) carcinoma ductal (3) carcinoma lobular (99) ign	

15	Colonoscopia (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)	Data:			
16	Indicação (0) rastreamento (1) algum tipo de sintoma (2) antecedente de pólipos intestinal (3) antecedente de câncer colorretal (99) ign				
17	Achados (0) normal (1) pólipo (s) (2) tumor (3) outras alterações (99) ign				
	Se pólipo (s)				
	Ceco		Ascendente		Transverso
					Descendente
					Sigmóide
	m	AP	m	AP	m
18	AP (0) Não (1) Adenoma tubular displasia de baixo grau (2) Adenoma tubular displasia de moderado grau (3) Adenoma tubular displasia de alto grau (4) Adenoma túbulo-viloso displasia de baixo grau (5) Adenoma túbulo-viloso displasia de moderado grau (6) Adenoma túbulo-viloso displasia de alto grau (7) Hiperplásico (8) Carcinoma invasivo (9) Outro _____ (99) Ign				
19	Qualidade do preparo intestinal (0) não referido (1) adequado (2) inadequado (99) ign				
20	Colonoscopia completa até o ceco (0) não (1) sim (99) ign				
21	Todos os pólipos encontrados foram removidos (0) não (1) sim (99) ign				

Anexo 4 - Carta de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa

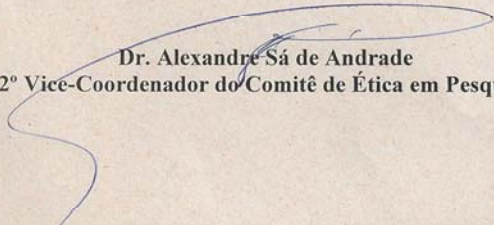
São Paulo, 21 de Junho de 2011.

Ao
Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

Ref.: Projeto de Pesquisa nº 1446/10
“Colonoscopia de rastreamento em pacientes com câncer de mama”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 14/06/2011, tomaram conhecimento e aprovaram o projeto alterado, referente à carta enviada datada de 23/05/2011.

Atenciosamente,


Dr. Alexandre Sá de Andrade
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 5 - Estadiamento do Câncer de Mama.

Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	≤ 2cm
T1 mic	≤ 0,1cm
T1a	> 0,1 cm até 0,5 cm
T1b	> 0,5 cm até 1 cm
T1c	>1 cm até 2 cm
T2	>2 cm até 5 cm
T3	>5 cm
T4	Parede torácica/pele
T4a	Parede torácica
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
N1	Linfonodos axilares móveis
pN1mi	Micrometástases, >0,2 mm, ≤2 mm
pN1a	1-3 linfonodos axilares
pN1b	Metástase nos linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas no linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparentes
pN1c	1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodo sentinela, mas não por clinicamente aparentes
N2a	Linfonodos axilares fixos
pN2a	4-9 linfonodos axilares
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes
pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares
N3a	Linfonodos infra-claviculares
pN3a	≥10 linfonodos axilares ou infraxilares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares
pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou >3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparentes
N3c	Linfonodos supraclaviculares
pN3c	Linfonodos supraclaviculares
M0	Sem sinais de câncer metastático
M1	Metástase para outros seguimentos exceto mama e linfonodos regionais

Agrupamento por Estádios Clínicos- Câncer de Mama

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1 ¹	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1 ¹	N1 ¹	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1 ¹	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Nota: 1. T1 inclui o T1mic			

Fonte: EDGE et al. (2010a)

Anexo 6 - Estadiamento do Câncer Colorretal

T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria [†]
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos ou perirretais, não peritonizados
T4a	Tumor penetra a a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade ou aderente a outros órgãos e estruturas
N1	Metástase em 1-3 linfonodos
N1a	Metástase em 1 linfonodo
N1b	Metástase 2-3 linfonodos
N1c	Tumor na subserosa, mesentério sem metástase em linfonodo regional
N2	Metástase em mais de 4 linfonodos
N2a	Metástase em 4-6 linfonodos
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos
M0	Sem sinais de câncer metastático
M1	Metástase para outros seguimentos exceto mama e linfonodos regionais

Agrupamento por Estádios Clínicos- Câncer Colorretal

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T4a	N0	M0
Estádio IIC	T4b	N0	M0
Estádio IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estádio IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estádio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Fonte: EDGE et al. (2010a)